doi 10.3969/j.issn.1674-4500.2017.02.19

临床研究

过敏性紫癜患儿血清白介素18、基质金属蛋白酶-2组织抑制剂的含量检测与肾脏损害关系

胡学文，张国华，吴艳红
广东药科大学附属第一医院儿科，广东 广州 510080

摘要：目的 检测过敏性紫癜患儿白介素18(IL-18)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及其组织抑制剂(TIMP-2)的血清水平，并探讨其与肾脏损害的关系。**方法** 过敏性紫癜患儿58例，根据临床尿检结果分为单纯性紫癜组30例和紫癜性肾炎组28例，另设健康对照组20例；采用双抗体夹心酶联免疫吸附法，分别检测受研对象IL-18，MMP-2以及TIMP-2的血清水平，并统计分析。**结果** 与对照组相比，单纯性紫癜组IL-18(t=32.23，P<0.01)、MMP-2(t=21.29，P<0.05) 及TIMP-2(t=16.82，P<0.05)均明显增高，紫癜性肾炎组IL-18(t=91.07，P<0.01)、MMP-2(t=46.04，P<0.01) 及TIMP-2(t=9.27，P<0.05)3项指标检出值增高更加明显；紫癜性肾炎组的IL-18(t=8.55，P<0.05)、MMP-2(t=10.36，P<0.05)水平均高于单纯性紫癜组，差异有统计学意义；紫癜性肾炎组与单纯性紫癜组的MMP-2的血清水平差异无统计学意义(t=2.69，P>0.05)。**结论** 过敏性紫癜患儿血中有较高的IL-18、MMP-2及MMP-2表达；IL-18、MMP-2的表达与患儿的肾脏损害相关。
关键词：过敏性紫癜；白介素18；基质金属蛋白酶-2；基质金属蛋白酶-2组织抑制剂；肾脏损害

Relationship between the content of interleukin 18, matrix metalloproteinases-2 and its organization inhibitors in serum of children with henoch-schonlcin purpura and kidney damage

HU Xuewen, ZHANG Guohua, WU Yanhong
Department of Pediatrics, the First Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China

Abstract: Objective To test serum level of interleukin 18(IL-18), matrix metalloproteinases-2(MMP-2) and its organization inhibitors (TIMP-2) in children with Henoch Schonlcin purpura(HSP), and then discuss the relationship to kidney damage. **Methods** Fifty-eight cases were divided into pure purpura of 30 cases, merger of renal damage group of 28 cases according to the clinical urine test results, and healthy controls of 20 cases. Serum level of IL-18, MMP-2 and TIMP-2 were detected respectively using double antibody enzyme linked sandwich immunoassay method (ELISA). **Results** The content of 3 items in pure purpura group and merger renal damage group were significantly higher than that in the health control group. The content of IL-18(t=8.55, P<0.05), MMP-2(t=10.36, P<0.05) in merger renal damage group is higher than in the pure purpura group. But there was no significant difference between the pure purpura group and the merger renal damage group comparing the content of TIMP-2(t=2.69, P>0.05). **Conclusion** The contents of IL-18, MMP-2 and TIMP-2 in blood of children with Henoch-Schonlcin purpura are higher. IL-18 and MMP-2 are relationship to the patient's kidney damage.
Keyword: henoch Schonlcin purpura; interleukin 18; matrix metalloproteinases-2; matrix metalloproteinases-2 organization inhibitors; kidney damage

过敏性紫癜(HSP)好发于3~10岁儿童，常累及肾脏组织，紫癜肾的发病机制仍未完全阐明。近年来的基础及临床研究显示此类肾脏损害伴有明显的免疫功能紊乱，主要为体液免疫异常，其中白细胞介素18(IL-18)在免疫性肾脏损害中起重要作用[1-4]。细胞外基质的合成和或降解异常可能是HSP发生发展过程中出现特征性病理改变的原因之一[5]。既往研究多侧重单因素在免疫性肾脏损害过程中的作用，本文检测HSP患儿血清中IL-18、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及其组织抑制剂(TIMP-2)的表达水平。旨在综合分析IL-18、MMP-2及TIMP-2在小儿HSP病程中的表达情况，并探讨上述3种因素与肾脏损害的关联性，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取近年来佛山市多家医院儿科确诊为HSP的住院患儿58例为研究对象，根据尿检结果分为单纯性紫癜组30例和紫癜性肾炎组28例。58例患儿中，男25例，女33例；年龄：单纯性紫癜组8.37±2.26岁，紫癜性肾炎组7.89±3.38岁；另设健康对照组20例。

收稿日期：2017-02-06
作者简介：胡学文，E-mail: 915228@163.com；

1.2 分组及入选标准

健康对照组20例，为本院一般性体检小儿，均无肾脏、风湿及哮喘疾病史；单纯性紫癜组30例，包含皮肤型、腹型、关节型以及混合型。诊断标准按《实用儿科学》第7版所列1990年美国风湿病协会制定标准[6]；紫癜性肾炎组28例，即过敏性紫癜病程中伴有血尿和(或)蛋白尿。

1.3 方法

1.3.1 标本制备 入院24 h内抽取静脉血6 mL，离心分离血清，-20 ℃冰箱冻存备用。

1.3.2 标本检测 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法。IL-18、MMP2、TIMP2试剂盒均购自广州齐云生物技术公司，均为美国进口分装产品，操作由本院检验科专人完成，操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析

数据资料以均值±标准差表示，统计学采用SPSS 12.0.1软件进行，两组间比较采用t检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-18检测

单纯性紫癜组IL-18检出值显著高于健康对照组(t=32.23, $P<0.01$)；紫癜性肾炎组IL-18检出值显著高于健康对照组(t=91.07, $P<0.01$)；紫癜性肾炎组的IL-18检出值明显高于单纯性紫癜组，差异有统计学意义(t=8.55, $P<0.05$, 表1)。

2.2 MMP-2检测

单纯性紫癜组MMP-2检出值显著高于健康对照组(t=21.29, $P<0.05$)；紫癜性肾炎组MMP-2检出值显著高于健康对照组(t=46.04, $P<0.01$)；紫癜性肾炎组的MMP-2检出值明显高于单纯性紫癜组，差异有统计学意义(t=10.36, $P<0.05$, 表1)。

2.3 TIMP-2检测

单纯性紫癜组TIMP-2检出值显著高于健康对照组(t=16.82, $P<0.05$)；紫癜性肾炎组TIMP-2检出值显著高于健康对照组(t=9.27, $P<0.05$)；单纯性紫癜组与紫癜性肾炎组相比，TIMP-2的表达水平没有显著性差异(t=2.69, $P>0.05$, 表1)。

表1 3组样本IL-18、MMP-2、TIMP-2检出量的差异比较

病例分组	n	IL-18(pg/mL)	MMP-2(ng/mL)	TIMP-2(ng/mL)
单纯性紫癜组	30	119.32±31	3.24±0.77	0.56±0.29
紫癜性肾炎组	30	144.71±24	6.56±1.83	0.48±0.23
健康对照组	20	75.25±18	1.12±0.62	0.28±0.11

3 讨论

HSP是以坏死性小血管炎为主要病理改变的全身性疾病[7]，肾脏受累是影响HSP治疗及预后的重要因素。IL-18有重要的免疫调节和保护功能，可与许多细胞因子相互作用，在感染性疾病、肿瘤性疾病、自身免疫性疾病中的表达情况对疾病的发生发展有重大意义。IL-18的升高可以引起组织损害、加重疾病，甚至可诱发疾病的产生。

活性形式MMPs的活性降低时可减少细胞外基质降解，导致细胞外基质积聚[8-9]。研究证明MMP-2在不同组织类型的肾脏疾病或同一类型疾病的不同病理阶段，发挥不同的致病机制[10-11]。在炎症性肾病中，MMP-2可能通过两种机制导致肾小球损伤：(1)诱导系膜细胞由静止表型转变为炎症表型，出现快速增殖，合成细胞外基质增多，导致系膜基质堆积；(2)可降解基底膜，破坏细胞与基质的正常连接，致肾小球正常结构破坏，影响肾小球细胞外基质的重塑[12, 16-17]。在肾脏组织的病变过程中，TIMP-2起调节抑制作用[13, 18]。

本文研究结果显示，IL-18与MMP-2的检测结果非常相似，单纯性紫癜组、紫癜性肾炎组的检出值均明显高于健康对照组；紫癜性肾炎组的检出值明显高于单纯性紫癜组，差异有统计学意义。显示IL-18与MMP-2在HSP患儿血中有较高的表达，伴有肾脏损害时，二者升高尤其明显，提示二者的升高与肾脏损害高度相关。本文IL-18的高水平检出与Faust[14]、刘华锋等[1, 3]的报道基本相同；MMP-2的检测结果则支持了罗克勤等[15]的动物实验结果，MMP-2大量产生的结果，破坏了肾小球的正常结构，产生了紫癜性肾脏损害。

本文对TIMP-2的检测结果显示，单纯性紫癜组、紫癜性肾炎组TIMP-2检出值均高于健康对照组($P<0.05$)。结果提示HSP患儿在表达高水平MMP-2的同时，TIMP-2的表达水平也较正常儿童升高。而单纯性紫癜组与紫癜性肾炎组相比，TIMP-2的表达水平并没有显著性差异。

与以往单因素研究结果不同的是，本文对IL-18、MMP-2以及TIMP-2的综合检测及对比分析，显示了此3种因素对HSP病情发展及肾脏损害过程均有明显相关，其中IL-18、MMP-2的升高与紫癜肾的病情发展有正相关，二者相互间是否相关尚有待进一步研究证实，而病患组TIMP-2的检测值较对照组虽也有明显升高，但紫癜肾组与单纯性紫癜组的检测值差异没有显著性意义。该结果提示：(1)合并肾功能损害的HSP患儿不能产生较单纯紫癜患儿更高的TIMP-2；(2)HSP患儿TIMP-2的升高并不足以阻止MMP-2对肾小球结构的破坏；(3)也许影响紫癜肾发生发展的其他因素的作用比TIMP-2的作用更重要。

参考文献:

[1] 刘华锋, 陈孝文, 吴 平, 等. 狼疮肾炎患者肾组织白细胞介素-18表达的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2002, 6(2): 91-3.
[2] 胡国华, 易著文, 党西强, 等. 小儿紫癜性肾炎血白细胞介素10、白细胞介素18、肿瘤坏死因子α水平变化及雷公藤多苷干预的影响[J]. 临床荟萃, 2011, 26(11): 986-8.
[3] 刘华锋, 陈孝文, 吴 平. 原发性肾病综合症患者IL-18的血浆水平及其在肾组织的表达[J].中国中西医结合杂志,2002,3(10):570-2.
[4] Wong CK, Ho CY, Li EK, et al. Elevated production of interleukin-18 is associated with renal disease in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Immunol, 2002, 130(2): 345-51.
[5] 陈香美. 细胞外基质降解酶系统在肾脏疾病中作用的研究[J]. 解放军医学杂志, 2001, 26(12): 861-3.
[6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 689-90.
[7] 刘 冰, 何威逊. 儿童紫癜性肾炎治疗研究现状[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(6): 534-7.
[8] 朱清义, 蒋玉红, 谷照敏. 基质金属蛋白酶-2与肾疾病关系研究进展[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(6): 722-4.
[9] 赵 刚, 王灵台. 基质金属蛋白酶及其抑制因子[J]. 实用肝脏病杂志, 2000, 5(3): 182-5.
[10] 傅思莹, 陶 瑜. MMP2与肾脏疾病[J]. 国外医学:泌尿系统分册, 2003, 23(4): 466-9.
[11] 袁发焕, 王海燕, 李惊子. ECM,MMPs/TIMPs及其调节研究进展[J]. 国外医学:生理,病理科学与临床分册, 2000, 20(2): 9-96.
[12] 陶雪芬, 胡永洲. 基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂的研究概况[J]. 中国现代应用药学, 2001, 18(5): 339-41.
[13] 杨 荆, 白云凯. 基质金属蛋白酶及其抑制因子与肾脏疾病[J]. 云南医药, 2005, 26(1): 60-2.
[14] Faust J, Menke J, Kriegsmann J, et al. Correlation of renal tubular epithelial cell-derived interleukin-18 up-regulation with disease activity in MRL-Faslpr mice with autoimmune lupus nephritis[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(11): 3083-95.
[15] 罗克勤, 黄锋先, 关伟明, 等. MMP2, MMP9在大鼠氨基核苷肾病肾组织中的表达及作用探讨[J].中山大学学报:医学科学版,2004, 25(3): 97-9.
[16] 刘 静, 陆 彪. 过敏性紫癜临床特征及肾脏损害危险因素Logistic回归分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(6): 528-31.
[17] 夏 沫, 王 吉, 张思瑾. 过敏性紫癜患儿肾脏损害的相关因素的分析[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(12): 2117-8.
[18] 黄岩杰, 李玉蕊, 赵丽丽, 等. 过敏性紫癜患儿血清和尿液sICAM-1、sVCAM-1水平检测[J]. 郑州大学学报(医学版), 2013, 48(2): 179-81.